

TABLA I. Evolución de las cifras de transaminasas

	Horas desde inicio del dolor				
	2	6	14	20	12 días
SGOT, U/l (normal < 31)	382	1.394	864	537	15
SGPT, U/l (normal < 31)	202	954	1.046	841	30

con normalidad del resto de la analítica incluyendo amilasa (en sangre y orina), bilirrubina y resto de enzimas de colestasis. La ecografía abdominal y la colangiopancreatografía por resonancia magnética resultaron normales. La evolución de las transaminasas se expone en la tabla I. El paciente no ha presentado nuevos episodios de dolor abdominal tras un seguimiento de un año.

La administración de codeína<sup>1</sup>, paracetamol-codeína o derivados mórfitos se ha relacionado con la aparición de pancreatitis aguda<sup>2,3</sup> o dolor de tipo biliar con o sin elevación de las enzimas hepáticas<sup>4-7</sup>. Estudios manométricos han demostrado que dichos fármacos ocasionan un aumento de presión del esfínter de Oddi y, consiguientemente, de la vía biliar. La respuesta aparece a los 5 min, alcanza su acmé a los 15 min y persiste al menos 2 h<sup>8</sup>. Este aumento de la presión todavía es más acusado tras la colecistectomía<sup>9</sup> y, por tanto, el riesgo de sufrir un cólico hepático es mayor en pacientes colecistectomizados, ya que la vesícula actúa como un regulador de la presión en la vía biliar.

En el presente caso no es posible excluir formalmente otras causas de obstrucción biliar aguda (microlitiasis o cálculo coledocal expulsado espontáneamente) como causa de la sintomatología<sup>10</sup>. No obstante, la clara relación entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas, la rápida resolución del cuadro, la ausencia de alteraciones radiológicas y la favorable evolución del paciente no sugieren el origen litiasico. Por todo ello, la práctica de una CPRE se consideró innecesaria. Aunque para la confirmación del cuadro hubiese sido precisa una prueba de provocación, el paciente no la aceptó.

En conclusión, el origen farmacológico debe considerarse en pacientes con dolor biliar, especialmente si existe antecedente de colecistectomía. El reconocimiento de esta situación clínica es importante para evitar exploraciones o terapéuticas innecesarias.

J.F. SOBRINO, R. CAMPO, E. BRULLET, A. MONTSERRAT,  
M. VERGARA, M. GIL, B. DALMAU y X. CALVET  
Servicio de Endoscopia Digestiva (UDIAT-CD).  
Corporació Parc Taulí. Sabadell.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hastier P, Longo F, Buckley M, Chichmanian RM, Delmont JP. Pancreatitis induced by codeine: a case report with positive rechallenge. Gut 1997; 41: 705.
- Renkes P, Trechot P. Acetaminophen-codeine combination induced acute pancreatitis. Pancreas 1998; 16: 556-561.
- Hastier P, Demarquay JF, Maes B, Caroli-Bosc FX, Dumas R, Delmont J et al. Acute pancreatitis induced by codeine-acetaminophen association: a case report with positive rechallenge. Pancreas 1996; 13: 324-326.
- Delonca O, Barbe S, Cassan P, Pariente EA. Biliary pain after ingestion of paracetamol and codeine. Gastroenterol Clin Biol 1995; 19: 137-138.
- Berezny GM, Beck IT, DaCosta LR, O'Brien PG, Paloschi GB. Ultrasound in the diagnosis of sphincter of Oddi spasm. J Clin Gastroenterol 1985; 7: 528-532.
- Albuixech PM. Dolor pancreático tras la ingesta de paracetamol más codeína en enfermos colecistectomizados. Atención primaria 1997; 20: 522.
- Roberts-Thompson IC, Tool J. Abnormal responses to morphine-neostigmine in patients with undefined biliary-type pain. Gut 1985; 26: 1367-1368.
- Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. En: Goodman LS, Gilman A, editores. The pharmacological basis of therapeutics (6.<sup>a</sup> ed.). Nueva York: McMillan, 1980; 504-505.
- Tanaka M, Ikeda S, Nakayama F. Change in bile duct pressure response after cholecystectomy: loss of the gallbladder as a pressure reservoir. Gastroenterology 1984; 87: 1154-1159.
- Anciaux ML, Pelletier G, Attali P, Meduri B, Ligouri C, Etienne JP. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. Dig Dis Sci 1986; 31: 449-453.



## COMENTARIOS A LA CARTA:

### <<AZATIOPRINA Y CARCINOMA DE CAVUM EN UN PACIENTE AFECTADO DE HEPATITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD DE CROHN>>

**Sr. Director:** Hemos leído con atención la Carta al Director publicada en el número de febrero 2001 de su Revista<sup>1</sup>. Consideramos oportuno añadir algunos comentarios a la interesante descripción del caso de un carcinoma de cavum asociado al uso de azatioprina en un paciente con hepatitis autoinmune. Los mecanismos mediante los cuales azatioprina modifica la respuesta inmunológica han estado sujetos a especial controversia. La actividad inmunodepresora de la azatioprina es más selectiva para los linfocitos T que para los B<sup>2</sup>. Otros factores, aparte de la toxicidad directa, pueden estar involucrados en la actividad de la azatioprina, por ejemplo, es ampliamente aceptado que este fármaco interfiere con la síntesis de algunos factores inmunológicos, como la interleucina 2<sup>3</sup>. Diversos autores han propuesto, además, una vía adicional a la puramente inmunodepresora en la que estaría involucrado el anillo imidazólico (metil-nitroimidazol) resultante de la reducción no enzimática de la molécula de azatioprina (fig. 1). El primer paso, supuestamente no enzimático, de metabolización de azatioprina proporciona un núcleo de 6-mercaptopurina (6-MP) más este anillo imidazólico, que actuaría bloqueando los grupos tiol (SH) expresados en la superficie de los linfocitos T activados. El bloqueo de estos radicales daría lugar a un efecto immunomodulador sobre estas poblaciones de linfocitos activados<sup>4</sup>.

Tres sistemas enzimáticos compiten en la metabolización de azatioprina (fig. 1):

- Xantino oxidasa (XO): que transforma la 6-MP en el metabolito inactivo ácido 6-tioúrico.
- Tio-purina metil transferasa (TPMT): que convierte la 6-MP en 6-metil mercaptopurina (6-MMP), un metabolito de actividad inmunomoduladora no clara.
- Hipoxantina fosforibosil transferasa (HPRT): que, seguida de otras acciones enzimáticas, transforma la 6-MP en el verdadero metabolito activo, con actividad inmunosupresora, los nucleótidos de 6-tioguanina (6-TGNs)<sup>5</sup>.

La farmacocinética de la azatioprina está sujeta a una importante variabilidad interindividual<sup>6</sup> que se debe, en gran parte, a un significativo polimorfismo genético de la TPMT. Diversos estudios han relacionado la actividad de la TPMT, y la subsiguiente formación de 6-TGNs, con la sensibilidad individual a la azatioprina<sup>7</sup>. Mediante la monitorización de la actividad eritrocitaria de TPMT puede obtenerse un perfil individualizado de actividad enzimática, identificando, por un lado, pacientes con riesgo de toxicidad a la azatioprina (baja actividad TPMT) y, por otro, aquellos con posibilidad de fracaso terapéutico como consecuencia de una inmunodepresión inadecuada (actividad TPMT elevada). En nuestra experiencia, sobre una población de más de 3.500 pacientes hemos observado una distribución de la actividad enzimática TPMT que concuerda con el teorema Hardy-Weinberg, que predice la distribución de una población para un gen autosómico codominante (el 94% de los sujetos presentan el alelo TPMT<sub>H</sub>; el 6% presentan el alelo TPMT<sub>L</sub>). En términos genotípicos, hemos observado una distribución trimodal:

- TPMT<sub>H</sub>/TPMT<sub>H</sub>: 89,4% de sujetos homocigotos para el alelo de alta actividad.

- TPMT<sub>H</sub>/TPMT<sub>L</sub>: 9,7% de sujetos heterocigotos.

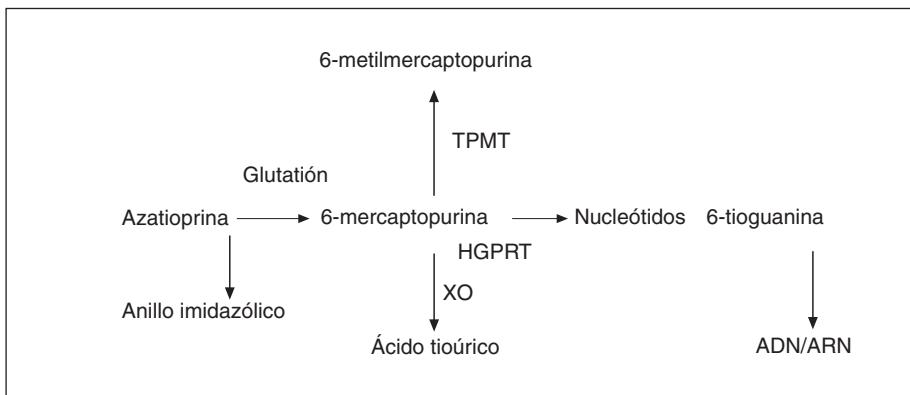


Fig. 1. Ruta metabólica de la azatioprina.

TABLA I. Propuesta que relaciona las concentraciones de actividad TPMT con la dosis recomendada de azatioprina

Concentraciones TPMT	Dosis azatioprina <sup>®</sup>
Menos de 5 U/ml	No administrar
5,1-13,7 U/ml	0,5 mg/kg/día
13,8-18,0 U/ml	1,5 mg/kg/día
18,1-26,0 U/ml	2,5 mg/kg/día
26,1-40,0 U/ml	3,0 mg/kg/día

– TPMT<sub>L</sub>/TPMT<sub>H</sub>: 0,9% de sujetos homocigotos para el alelo de baja actividad.

Basado en publicaciones previas<sup>8</sup> hemos recomendado el siguiente esquema posológico que relaciona la actividad enzimática TPMT con dosis de azatioprina (tabla I).

Los efectos adversos asociados con el uso de azatioprina, como describen López Cepero et al<sup>1</sup>, pueden ser de tipo idiosincrásico (dosis independientes) o de tipo no alérgico (dependientes de dosis y perfil metabolizador). Entre estos últimos se encuentran la inducción de neoplasias que trabajos recientes relacionan específicamente con sujetos que presentan unas altas concentraciones de 6-TGN's, consecuencia de actividades TPMT deficitarias<sup>9</sup>. Cabría especular con la posibilidad de que el paciente descrito por López-Cepero et al<sup>1</sup> pertenezca al subgrupo de homocigotos para el alelo de baja actividad TPMT (0,9% de la población), lo cual explicaría la rápida aparición de la neoplasia (15 meses de tratamiento) a pesar de lo discreto de la dosis (50 mg/día).

La monitorización, previa al tratamiento, de la actividad TPMT en eritrocitos de sangre periférica es un método sencillo que permitiría anticipar de manera coste-efectiva<sup>10</sup> los efectos adversos dependientes de la dosis (mielotoxicidad, infecciones y neoplasias) de la azatioprina.

C.J. CARA TERRIBAS y A. LÓPEZ GARCÍA  
Departamento Científico. Celltech Pharma, S.A.

## BIBLIOGRAFÍA

1. López-Cepero JM, Ferré A, López M, Salado M, Benítez A. Azatioprina y carcinoma de cavum en un paciente afectado de hepatitis autoinmune y enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 84.
2. Winkelstein A. The effects of azathioprine and 6-mercaptopurine on immunity. *J Immunopharmacol* 1979; 1: 429-454.
3. Voogd CE. Azathioprine, a genotoxic agent to be considered no genotoxic in man. *Mutation Res* 1989; 221: 133-152.
4. Crawford DJ, Maddocks JL, Jones DN, Szawłowski P. Rational design of novel immunosuppressive drugs: analogues of azathioprine lacking the 6-mercaptopurine substituent retain or have enhanced immunosuppressive effects. *J Med Chem* 1996; 39: 2690-2695.
5. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 329-339.
6. Ohlman S, Lafolie P, Lindholm A et al. Large interindividual variability in bioavailability of azathioprine in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1993; 7: 65-70.
7. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 149-154.
8. Snow JL, Gibson LE. The role of genetic variation in thiopurine methyltransferase activity and the efficacy and/or side effects of azathioprine therapy in dermatologic patients. *Arch Dermatol* 1995; 131: 193-197.
9. Relling M, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyett JM, Hancock ML, Felix CA et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999; 354: 34-39.
10. Tavadia SM, Mydlarsky PR, Reis MD, Mittmann N, Pinkerton PH, Shear N et al. Screening for azathioprine toxicity: a pharmacoeconomic analysis based on a target case. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 628-632.



Artículo 30.675

## AMOXICILINA-ÁCIDO CLAVULÁNICO EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

**Sr. Director:** Hemos leído con atención el reciente documento de Consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea de Navasa et al<sup>1</sup>, auspiciado por la AEEH. En dicho documento, y de modo similar a lo recomendado en otro Consenso Europeo sobre la materia<sup>2</sup>, se afirma que amoxicilina-ácido clavulánico es una buena alternativa a cefotaxima y otras cefalosporinas de tercera generación en pacientes con esta condición debido a su eficacia equivalente y su menor coste. En nuestra opinión, sin embargo, existen razonables dudas en lo que concierne a su seguridad, que deberían ser tenidas en cuenta en cualquier documento de esta naturaleza.

Desde la comercialización de amoxicilina-ácido clavulánico se ha evidenciado su asociación con hepatitis colestásica o mixta (hepatocelular-colestásica), con numerosos casos aislados o en series publicadas<sup>3</sup>, y decenas de ellos comunicados a las agencias reguladoras de todo el mundo<sup>4</sup>. En un artículo reciente con datos del Reino Unido, la incidencia estimada de hepatotoxicidad por amoxicilina-ácido clavulánico fue de 1,7 por 10.000 prescripciones, incrementándose el riesgo con la combinación de edad avanzada y tratamientos repetidos –circunstancias probables de ocurrir frecuentemente en pacientes cirróticos– hasta más de un caso por cada 1.000 usuarios del antibiótico<sup>5</sup>. Podrá argumentarse que estos datos de incidencia no son exagerados, pero en todo caso, son extremadamente más significativos que los atribuidos a cefalosporinas de tercera generación o quinolonas para los cuales se han publicado únicamente algunos casos aislados de lesión hepática<sup>6,7</sup>. De hecho, amoxicilina-ácido clavulánico fue el antibiótico más frecuentemente implicado en las reacciones hepatotóxicas comunicadas a un re-